

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **06287144 A**

(43) Date of publication of application: **11 . 10 . 94**

(51) Int. Cl

A61K 35/78
A61K 35/78
A61K 45/00
A61K 45/00
A61K 45/00
A61K 45/00
A61K 45/00
A61K 45/00
A61K 45/00
A61K 45/00
/(A61K 35/78 , A61K 45:00)

(21) Application number: **06009256**

(22) Date of filing: **31 . 01 . 94**

(30) Priority: **03 . 02 . 93 JP 05 16480**

(71) Applicant: **TAKEDA CHEM IND LTD**

(72) Inventor: **MORIYAMA KO**
IMASHIRO YOSHIO
SATO KENJI

**(54) PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR
COMMON COLD**

(57) Abstract:

PURPOSE: To provide a pharmaceutical preparation for common cold having broad drug effect and low side effect.

CONSTITUTION: The pharmaceutical preparation for common cold is produced by compounding (A) one or more kinds of herb drugs having broad drug effect such as antipyretic action, analgesic action, antitussive action and antiinflammatory action and selected from SAIKO (root of Bupleurum falcatum), KAKKON (root of

Pueraria lobata), SAISHIN (rhizome of Asiasarum sieboldi), ZENKO (root of Peucedanum praeruptorum) and SOYOU (leaf of Perilla frutescens) (especially preferably SAIKO) with (B) a non-herb drug such as antipyretic agent, analgesic agent, enzymatic agent, antihistaminic agent, adrenergic agent (decongestant and bronchial dilatory, antitussive agent and expectorant. A wider and stronger improving effect on common cold can be attained by the synergistic effect of the broad pharmacological action of the component A and the drug action of the component B.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-287144

(43)公開日 平成6年(1994)10月11日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 35/78	A B J N	7822-4 C		
	C	7822-4 C		
	J	7822-4 C		
	Q	7822-4 C		
45/00	A A G	8415-4 C		

審査請求 未請求 発明の数 9 O L (全 18 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平6-9256	(71)出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22)出願日	平成6年(1994)1月31日	(72)発明者	森山 耕 東京都世田谷区代沢2丁目12番10号
(31)優先権主張番号	特願平5-16480	(72)発明者	今城 芳夫 東京都品川区南品川2丁目5番7号
(32)優先日	平5(1993)2月3日	(72)発明者	佐藤 憲治 大阪府泉南郡熊取町野田1877番地の113
(33)優先権主張国	日本(JP)	(74)代理人	弁理士 岩田 弘 (外6名)

(54)【発明の名称】 かぜ薬製剤

(57)【要約】

【目的】市広い薬効を有しかつ安全なかぜ薬製剤を提供する。

【構成】サイコ(柴胡)、カッコン(葛根)、サイシン(細辛)、ゼンコ(前胡)及びソヨウ(蘇葉)から選ばれる1種以上の生薬と非生薬薬物を配合してなるかぜ薬製剤。

【効果】生薬の持つ市広い薬理作用と非生薬薬物の薬効が相俟って、より広かつより強いかぜ症状に対する改善効果を有することに加え、副作用のより少ないかぜ薬製剤が得られる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】サイコ（柴胡）、カッコン（葛根）、サイシン（細辛）、ゼンコ（前胡）及びソヨウ（蘇葉）から選ばれる1種以上の生薬と非生薬薬物を配合してなるかぜ薬製剤。

【請求項2】生薬がサイコである請求項1記載のかぜ薬製剤。

【請求項3】非生薬薬物が、解熱剤、鎮痛剤、酵素剤、抗ヒスタミン剤、交感神経興奮剤、鎮咳剤又は去痰剤である請求項1記載のかぜ薬製剤。

【請求項4】解熱剤及び鎮痛剤がアスピリン、アスピリンアルミニウム、アセトアミノフェン、エテンザミド、サリチルアミド、ラクチルフェネチジン、イソプロビルアンチピリン、イブプロフェン、サザビリン又はサリチル酸ナトリウムである請求項3記載のかぜ薬製剤。

【請求項5】酵素剤がセラベプターゼ又は塩化リゾチームである請求項3記載のかぜ薬製剤。

【請求項6】抗ヒスタミン剤が塩酸イソチベンジル、塩酸ジフェニルピラリン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェテロール、塩酸トリプロリジン、塩酸トリベレナミン、塩酸トンジルアミン、塩酸フェネタジン、塩酸メトジラジン、サリチル酸ジフェンヒドラミン、ジフェニルジスルホン酸カルビノキサミン、酒石酸アリメマジン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、テオクル酸ジフェニルピラリン、ナバジシル酸メブヒドロリン、プロメタジンメチレンニサリチル酸塩、マレイン酸カルビノキサミン、d1-マレイン酸クロルフェニラミン、d-マレイン酸クロルフェニラミン又はリン酸ジフェテロールである請求項3記載のかぜ薬製剤。

【請求項7】交感神経興奮剤がd1-塩酸メチルエフェドリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、1-塩酸メチルエフェドリン、d1-メチルエフェドリンサッカリン塩、塩酸メトキシフェナミン、塩酸トリメトキノール、塩酸エチルシステイン又は塩酸メチルシステインである請求項3記載のかぜ薬製剤。

【請求項8】鎮咳剤が塩酸アロクラミド、塩酸クロベラスチン、クエン酸カルベタペンタン、クエン酸チベジン、ジブナートナトリウム、臭化水素酸デキストロメトर्फアン、デキストロメトर्फアン・フェノールフタリン塩、ヒベンズ酸チベジン、フェンジソ酸クロベラスチン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸ノスカピン、ノスカピン、d1-塩酸メチルエフェドリン、d1-メチルエフェドリンサッカリン塩、1-塩酸メチルエフェドリン、塩酸トリメトキノール、塩酸フェニルプロパノールアミン又は塩酸メトキシフェナミンである請求項3記載のかぜ薬製剤。

【請求項9】去痰剤がクエン酸チベジン、ヒベンズ酸チベジン、d1-塩酸メチルエフェドリン、d1-メチルエフェドリンサッカリン塩、グアイコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン、塩酸1-エチルシステイ

2

ン、塩酸1-メチルシステイン、塩酸ブロムヘキシン、塩酸トリメトキノール、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸メトキシフェナミン、1-塩酸メチルエフェドリン、アミノフィリン、テオフィリン、ジプロフィリン、ブロキシフィリン、塩化アンモゴウム又はクレゾールスルホン酸カリウムである請求項3記載のかぜ薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

10 【産業上の利用分野】本発明は少なくとも1種の合成有効成分、すなわち解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤及び／又は去痰剤、交感神経興奮剤（うっ血除去剤、気管支拡張剤）と解熱作用、鎮痛作用、鎮咳作用、抗炎症作用等広範囲にわたる薬理作用を持つ生薬であるサイコ（柴胡）、カッコン（葛根）、サイシン（細辛）、ゼンコ（前胡）およびソヨウ（蘇葉）から選ばれる1種以上を含有することを特徴とするかぜ治療用組成物に関する。

【0002】

20 【従来の技術及び発明が解決すべき課題】一般に“かぜ”は最も身近に見られる疾患であり、又、誰でもが少なくとも一度や二度はかぜをひいた経験を持っているものの、比較的軽視しがちであり、続発性に移行することが少なくないと言われている。さらに、“かぜは万病のもと”とも言われ、日常生活での不注意、不摂生から完治しないうちに何度も繰り返して罹患することが多く、重篤な疾患に結びつく場合も多くみられ、これをいかに早期に治療するかは今日の医学にとって重要な問題である。かぜ症候群の病因はいくつか考えられるが、80～90%がウイルスによるものと言われ、根治療法となるものは少なく、ほとんどが個々の症状に対応して治療する対症療法がとられているのが現状である。不快なかぜ症状に悩まされる人は多く、より早くより強いかぜ症状が消失するかぜ薬が望まれている。従来よりかぜ薬有効成分として解熱剤、鎮痛剤、酵素剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳・去痰剤、交感神経興奮剤（うっ血除去剤、気管支拡張剤）や必要に応じて中枢興奮剤（カフェイン類）、ビタミン類、胃粘膜障害を防ぐ目的で制酸剤等の配合成分を多くしたり、各成分の配合量を増すことでかぜ症候群の治療に対処して来ている。しかし高い効果を期待して配合量を増せば副作用の面で問題が多くなり所期の目的を失うことになる。そこで今日ではより高い治療効果を有すると同時に、より副作用の少ない薬剤が求められている。

30 【0003】一方、中国ではサイコ（柴胡）を普通の感冒、流行性感冒、肝炎などの発熱性疾患に極めて有効な薬物であると報告（中薬大辞典）されている。これらの伝承と最近の諸知見からも本生薬の抗炎症作用、解熱作用、鎮痛作用、鎮静作用、鎮咳作用及びインフルエンザウイルスに対する抑制作用が確認されている。しかしな

50

がらサイコはもっぱら配合方剤として用いられてきておりサイコを単味で配合したかぜ薬製剤は未だ知られていない。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らはこの様な実情に鑑みより巾広い薬効を有し、かつより安全なかぜ薬製剤を得るべく鋭意研究を行なった。その結果、複数の薬理作用、すなわち解熱、鎮痛、鎮咳、抗炎症さらにはインフルエンザウイルスに対する抑制作用等を持つ種々の生薬と非生薬薬物を配合することにより、生薬が持つ複数の薬理作用が各非生薬薬物の持つ薬効と相まって、かぜ症状に対する効果を広く底上げして、より効果が高く、しかも副作用の少ない薬剤が得られることを見出し、さらに検討を加えて本発明を完成した。すなわち、本発明はサイコ（柴胡）、カッコン（葛根）、サイシン（細辛）、ゼンコ（前胡）及びソヨウ（蘇葉）から選ばれる1種以上の生薬と非生薬薬物を配合してなるかぜ薬製剤に関する。上記生薬は、2種以上組み合わせてもよく、又それぞれ単味で用いてもよい。上記生薬の少なくとも1種と組み合わせて用いるかぜ症状に有効な非生薬薬物（すなわち化学合成、醗酵法又はそれらの組み合わせによって得られる薬効成分をいう）としては解熱剤、鎮痛剤、解熱剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、去痰剤、交感神経興奮剤（うっ血除去剤、気管支拡張剤）等が挙げられ、これらを1種以上用いるのがよい。更に要すれば無水カフェイン等のカフェイン類（中枢興奮剤）及びビタミン類（例、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンC）、制酸剤〔例、クムライト（水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウムの共沈生成物）、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、ノイシリン（メタケイ酸アルミン酸マグネシウム）、合成ヒドロタルサイト、サナルミン〕、他の生薬（チモウ、ハマボウフウ、ドクカツ）等を望ましくは、医薬品製造指針のかぜ薬基準に従って配合しても良い。

【0005】本発明における生薬のうち好ましくはサイコ（柴胡）、サイコエキスあるいはサイコエキス末である。サイコ（柴胡）は古来極めて特徴的な作用を持っているとされている。例えば、

①胃腸の不快感、消化不良、寒熱邪気を除き、精気を蘇らせる。煩熱と熱痰を取り、胸苦しさを除く。（本草綱目）

②心腹を主とし、寒熱邪気を去り、煩を除き、驚を止め、痰を消し、咳を止める。（古方薬議）

③胸脇苦満を主治し、往来寒熱、腹中痛、黄疸を兼治する。（薬徴）

④柴胡は解表薬の一つで、肝をとおし鬱をひらき、表裏を和解し、熱を退け、陽をひきあげる作用を有する（中国漢方医学概論）等文献上の記載がある通り、サイコ（柴胡）はかぜの急性期から慢性期に移行するに従って有効性を発揮する生薬とされている。

【0006】本発明において用いられるサイコ（柴胡）は、末、エキス、エキス末のいずれの形態で配合しても良い。その配合量は成人1日服用量として、末で100～3000mg、好ましくは200～2000mgである。乾燥エキスを用いる時は、そのエキス抽出溶媒によって変わるが、例えば希エタノールエキス（エキス収率15%として）であれば成人1日服用量15～450mg、好ましくは30～300mgである。また、製剤化の上で、取扱いの容易なのはエキス末であることから、サイコエキスを直接噴霧乾燥しエキス末とする他、製薬産業で一般的に用いられる吸着剤、例えばサイロイド（商品名：軽質無水ケイ酸）、乳糖、デンプン、結晶セルロース、E C G 505（商品名：カルメロースカルシウム）等の賦形剤、添加剤を加えて湿式造粒法及び噴霧乾燥法（スプレードライ）等でエキス末を得て用いてもよい。エキス末の成人1日服用量は乾燥エキス量に換算して用いる。エキスの製造は、ミシマサイコ等の根を刻んで溶媒として水又は低級アルコール（メチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコールなど）、親水性有機溶媒（アセトン、アセトニトリルなど）を用い抽出し、製薬業界で一般に採用されている方法により濾過後濃縮して軟エキスを得る。

【0007】カッコン（葛根）としては、通常マメ科のクズの根を乾燥して用いる。末、エキス、エキス末のいずれの形態でもよい。これらは、上記サイコと同様な方法で製造することができる。カッコンの配合量は成人1日服用量として末の場合、7,000～10,000mg、乾燥エキスの場合、希エタノールエキス700～1,000mg（エキス収率10%として）、エキス末の場合、乾燥エキス換算量として700～1,000mgである。サイシン（細辛）としては、通常ウマノスズクサ科のサイシンの根茎および根を乾燥して用いる。末、エキス、エキス末いずれの形態でも良い。これらは上記サイコと同様にして得ることができる。配合量は、成人1日服用量として末の場合、2,000～3,000mg、乾燥エキスの場合、希エタノールエキス（エキス収率15%として）で300～450mg、エキス末の場合、乾燥エキス換算量として、300～450mgである。

【0008】ゼンコ（前胡）としては、通常セリ科の白花前胡の根を乾燥したものを用いる。末、エキス、エキス末いずれの形態で用いても良い。これらは、前記サイコの末、エキス、エキス末とそれぞれ同様にして製造することができる。配合量は成人1日服用量として、末の場合、1,500～3,000mg、乾燥エキスの場合、希エタノールエキス（エキス収率15%として）230～450mg、エキス末の場合、乾燥エキスに換算して、230～450mgである。ソヨウ（蘇葉）としては、通常シソ科のシソ地上部を乾燥して用いるが、好ましくはチリメンジソの葉部を用いる。末、エキス、エキス末の形態で用いて良く、それぞれの製造法は、サイコに準じ

る。配合量は成人1日服用量として末の場合、1,000~2,000mg、乾燥エキスの場合、希エチルアルコール（エキス収率25%として）250~500mg、エキス末の場合、乾燥エキスを換算して、250~500mgである。

【0009】非生薬系合成薬物としては解熱剤、鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、去痰剤、交感神経興奮剤（うっ血除去剤、気管支拡張剤）又はその許容できる塩を含むものである。解熱剤及び鎮痛剤としては非ステロイド系抗炎症剤が好ましく、例えばアスピリン、アスピリンアルミニウム、アセトアミノフェン、エテンザミド、サリチルアミド、ラクチルフェネチジン、サリチル酸、イソブロビルアンチピリン、イブプロフェン、フェナセチン、メフェナム酸、フルフェナム酸、フルフェナム酸アルミニウム、サリチル酸コリン、ジフルニサル、スルピリン、アルクロフェナク、フェンブフェン、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェンカルシウム、ブラノプロフェン、塩酸チノリジン、エビリゾール、塩酸チアラミド、アセタメタシン、トルメチンナトリウム、ピロキシカム、フェンチアザク、チアプロフェン酸、サザピリン、サリチル酸ナトリウムが好ましい、これらのうち特にアスピリン、アスピリンアルミニウム、アセトアミノフェン、エテンザミド、サリチルアミド、ラクチルフェネチジン、イソブロビルアンチピリン、イブプロフェン、サザピリン、サリチル酸ナトリウムが好ましい。解熱剤及び鎮痛剤の配合量は併用する他の薬物の種類や量に従って、それぞれ公知の配合方法に準じ決められるが、好ましくは成人1回当り投与量が50~4000mg、より好ましくは200~1000mgであるような配合量が好ましい。酵素剤としては例えば、セラペプターゼ、塩化リゾチーム、ブロメライン、セアブローゼS、プロナーゼが好ましい。とりわけセラペプターゼ、塩化リゾチームが好ましい。酵素剤は通常、成人1回当りの投与量が1.3~180mg、好ましくは5~20mgになるように配合するのがよい。

【0010】抗ヒスタミン剤には塩酸イソチベンジル、塩酸ジフェニルピラリン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェテロール、塩酸トリブロリジン、塩酸トリベレナミン、塩酸トンジルアミン、塩酸フェネタジン、塩酸メトジラジン、サリチル酸ジフェンヒドラミン、ジフェニルジスルホン酸カルビノキサミン、酒石酸アリメマジン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、テオクル酸ジフェニルピラリン、ナバジシル酸メブヒドロリン、プロメタジンメチレンニサリチル酸塩、マレイン酸カルビノキサミン、d1-マレイン酸クロルフェニラミン、d-マレイン酸クロルフェニラミン、リン酸ジフェテロール、プロメタジン、メキタジン、塩酸シブロヘプタジン、塩酸イブプロヘプチン、フマル酸クレマスチンが好ましい化合物として挙げられる。さらにこれらのうち塩酸イソチベン

ジル、塩酸ジフェニルピラリン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェテロール、塩酸トリブロリジン、塩酸トリベレナミン、塩酸トンジルアミン、塩酸フェネタジン、塩酸メトジラジン、サリチル酸ジフェンヒドラミン、ジフェニルジスルホン酸カルビノキサミン、酒石酸アリメマジン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、テオクル酸ジフェニルピラリン、ナバジシル酸メブヒドロリン、プロメタジンメチレンニサリチル酸塩、マレイン酸カルビノキサミン、d1-マレイン酸クロルフェニラミン、d-マレイン酸クロルフェニラミン、リン酸ジフェテロールが特に好ましい。これら抗ヒスタミン剤の配合量は通常成人1回当り投与量が0.3~300mg、好ましくは1~50mgになるような配合量から選ばれる。

【0011】鎮咳剤のうち好ましい化合物としては、例えば塩酸アロクラミド、塩酸クロベラスチン、クエン酸カルベタペンタン、クエン酸チベビジン、ジブナートナトリウム、臭化水素酸デキストロメトルファン、デキストロメトルファン・フェノールフタリン塩、ヒベンズ酸チベビジン、フェンジン酸クロベラスチン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、リン酸ジメモルファン、クエン酸ベントキシベリン、リン酸ベンプロベリン、クエン酸イソアミニル、クエン酸オキセラジン、タンニン酸オキセラジン、塩酸エブラジノン、塩酸クロブチノール、塩酸クロフェダノール、塩酸ホミノベン、塩酸ノスカピン、ノスカピン、d1-塩酸メチルエフェドリン、d1-メチルエフェドリンサッカリン塩、1-塩酸メチルエフェドリン、塩酸トリメトキノール、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸メトキシフェナミンが挙げられる。特に、塩酸アロクラミド、塩酸クロベラスチン、クエン酸カルベタペンタン、クエン酸チベビジン、ジブナートナトリウム、臭化水素酸デキストロメトルファン、デキストロメトルファン・フェノールフタリン塩、ヒベンズ酸チベビジン、フェンジン酸クロベラスチン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸ノスカピン、ノスカピン、d1-塩酸メチルエフェドリン、d1-メチルエフェドリンサッカリン塩、1-塩酸メチルエフェドリン、塩酸トリメトキノール、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸メトキシフェナミンが好ましい。鎮咳剤の好ましい配合量としては通常成人1回当りの投与量が0.5~160mg、より好ましくは2~50mgになるように配合量するのがよい。

【0012】去痰剤として好ましいのは、クエン酸チベビジン、ヒベンズ酸チベビジン、d1-塩酸メチルエフェドリン、d1-メチルエフェドリンサッカリン塩、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン、塩酸エブラジノン、アセチルシステイン、塩酸1-エチルシステイン、塩酸1-メチルシステイン、カルボシステイン、塩酸ブロムヘキシシン、塩酸アンブロキシソール、塩酸トリメトキノール、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸メトキシフェナミン、1-塩酸メチルエフェドリン

ン、アミノフィリン、テオフィリン、ジブロフィリン、
 ブロキシフィリン、塩化アンモニウム、クレゾールスル
 ホン酸カリウムであり、これらのうちとりわけクエン酸
 チベジジン、ヒベンズ酸チベジジン、dl-塩酸メチルエ
 フェドリン、dl-メチルエフェドリンサッカリン塩、グ
 アヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン、塩
 酸1-エチルシステイン、塩酸1-メチルシステイン、
 塩酸プロムヘキシジン、塩酸トリメトキノール、塩酸フェ
 ニルプロパノールアミン、塩酸メトキシフェナミン、1-
 塩酸メチルエフェドリン、アミノフィリン、テオフィ
 リン、ジブロフィリン、ブロキシフィリン、塩化アンモ
 ニウム、クレゾールスルホン酸カリウムが好ましい。
 又、去痰剤は通常成人1回当りの投与量として0.5~
 1000mg、より好ましくは2~300mgに配合するの
 がよい。

【0013】交感神経興奮剤(うっ血除去剤、気管支
 拡張剤)の好ましい化合物としては、塩酸エフェドリン、
 dl-塩酸メチルエフェドリン、塩酸フェニルプロパノ
 ールアミン、フェニレフリン、1-塩酸メチルエフェド
 リン、dl-メチルエフェドリンサッカリン塩、塩酸メトキ
 シフェナミン、dl-塩酸エビネフリン、dl-塩酸イソ
 プロテレノール、硫酸イソプロテレノール、硫酸オルシ
 プレナリン、硫酸テルブタリン、硫酸サルブタモール、塩
 酸トリメトキノール、硫酸ヘキソブレナリン、塩酸クロ
 ルブレナリン、塩酸ツロブテロール、塩酸プロカテロ
 ール、塩酸ビルブテロール、臭化水素酸フェノテロール、
 フマル酸フォルモテロール、塩酸クレブテロール、塩
 酸マブテロール、塩酸エチルシステイン、塩酸メチルシ
 ス테인が含まれる。特に好ましくはdl-塩酸メチルエ
 フェドリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、1-塩
 酸メチルエフェドリン、dl-メチルエフェドリンサッカ
 リン塩、塩酸メトキシフェナミン、塩酸トリメトキノ
 ール、塩酸エチルシステイン、塩酸メチルシステインで
 ある。交感神経興奮剤は、好ましくは成人1回当りの投
 与量が0.5~200mg、より好ましくは2~50mgにな
 るように配合するのがよい。

【0014】本発明の組成物は錠剤、顆粒剤、カプセル
 剤等の経口投与固型製剤及び液剤などの製剤形態として
 例示できる。これらの製剤化は常法により調製すること
 ができる。尚、製剤化の際、必要により有効成分の安定
 化を図るべく群分け配合をしてもよい。ここで群分け配
 合と言うのは、配合性の悪い成分を別々に顆粒にし、後
 で混合することにより成分の接触面積を減少させて安定
 化させる方法、あるいは、この他に各々群分けした顆粒
 を用いて積層錠剤機(菊水製作所製等)で2層錠剤とす
 る方法、更には、2層の間に薄い緩衝層を設け、サンド*

1) 試験薬剤処方: 成人1日服用量

	<本発明かぜ薬> (B群に投与)	<対照薬> (P群に投与)
アセトアミノフェン	900mg	900mg

* イッチ型錠剤とする方法、また、一方の群の成分をポリ
 マーでコーティングするかマイクロカプセル化して用い
 る方法等で分離して安定化を施す配合をいう。製剤を調
 製するに当たり、通常使用される充填剤、増量剤、結合
 剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤、稀釈剤およ
 び賦形剤を用いることができる。その他必要に応じて溶
 解補助剤、緩衝剤、保存剤、香料、着色剤、矯味剤など
 を使用することができる。

【0015】かぜ薬製剤としては、より具体的には、賦
 形剤として、乳糖、コーンスターチ、マンニット、結晶
 セルロース、白糖等、結合剤としてヒドロキシプロピル
 セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポ
 リビニルピロリドン、メチルセルロース、 α 化デンプン
 等、崩壊剤としてカルメロースカルシウム〔ECG50
 5(商品名)〕、クロスカルメロースナトリウム〔アク
 ジゾル(商品名)〕、架橋化ポリビニルピロリドン〔ク
 ロスポビドン(商品名)〕等、滑沢剤としてステアリン
 酸マグネシウム、タルク等を配合するのが好ましい。本
 発明の製剤は、コーティング錠とすることもできる。コー
 ティングは公知の方法で行うことができ、コーティン
 グ剤としては、通常用いられているコーティング剤(例
 えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキ
 シプロピルセルロース(以下HPCと称する)、メチル
 セルロース、ポリビニルピロリドンなど)が用いられ
 る。コーティングに際しては常法によりコーティング助
 剤を用いてもよく、このようなコーティング助剤として
 は、ポリエチレングリコール6000、ポリソルベート
 (例、ツィーン80など)、酸化チタン、ベンガラ等の
 色素が用いられる。

【0016】

【発明の効果】このようにして得られる本発明のかぜ薬
 製剤は、生薬の持つ幅広い薬理作用と非生薬薬物の薬効
 とが相俟って、かぜ症状に対する効果がより広く、より
 大きいことに加え、副作用のより少ないかぜ薬製剤が得
 られる。

【0017】

【実施例】以下、本発明の製剤化の実施例、試験例を具
 体的に説明するが、本発明は下記の例に限定されるもの
 ではない。

40 実施例1

下記処方に従い、本発明のサイコ末入りかぜ薬とサイコ
 末を配合しない対照薬をそれぞれの成分から日本薬局
 方、製剤総則15錠剤の項に準じて錠剤として製し、か
 ぜ症状を訴える患者を対象(前者投与群をB群、後者投
 与群をP群とする)としてその効果を比較した。

9

リン酸ジヒドロコデイン
ノスカピン
塩酸メチルエフェドリン
マレイン酸クロルフェニラミン
無水カフェイン
サイコ末

2.4 mg
4.8 mg
6.0 mg
7.5 mg
7.5 mg
60.0 mg

10

2.4 mg
4.8 mg
6.0 mg
7.5 mg
7.5 mg
—

【0018】2) 試験方法

かぜの諸症状を訴えた成人男女B群28名、P群21名を対象に1日量として上記薬剤を服用し、症状の改善を1、3、5時間および2日、3日、4日及び5日（最終判定日）に調査した。

3) 結果

結果を〔図1〕～〔図6〕に示した。尚、各グラフは表中の改善率を示したものである。最終判定では、からの痛み〔図1〕、せき〔図5〕で明らかに本発明のサイコ末入りかぜ薬錠剤（B群）がサイコ抜き対照薬（P群）よりも優れており、さらに全身倦怠感〔図2〕、頭痛〔図4〕においても本発明かぜ薬（B群）の方が症状改善率は優れていた。この結果、サイコ（柴胡）の配合が、殊にかぜ症状の改善に貢献していることが判明した。

【0019】実施例2

スプレードライ装置を用いて下記処方に従いサイコエキス群（S群）の細粒を調製し、一方下記処方の塩酸フェニルプロパノールアミンを含む群（A群）は混合機を用いてHPC水溶液を結合剤として練合、乾燥、整粒して顆粒とした。このようにS群、P群を別々に調製した後両群に結晶セルロース、アクジソル（商品名：クロスカルメロースナトリウム）、ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、錠剤機（菊水製作所 Correct 19K）で8.5mmφの枠を用いて重量267mg、圧力2ton/cm²で打錠した。本実施例では、塩酸フェニルプロパノールアミンの安定化を図るべく群分け配合した。

処方：成人1日服用量（9錠中）

A群

アセトアミノフェン 90.0 mg
リン酸ジヒドロコデイン 2.4 mg
マレイン酸クロルフェニラミン 7.5 mg
塩酸フェニルプロパノールアミン 7.5 mg

*

1) 試験薬剤処方：成人1日服用量（9錠中）

	H群	L群	P群
アセトアミノフェン	90.0 mg	90.0 mg	90.0 mg
リン酸ジヒドロコデイン	2.4 mg	2.4 mg	2.4 mg
d1-マレイン酸クロルフェニラミン	7.5 mg	7.5 mg	7.5 mg
塩酸フェニルプロパノールアミン	7.5 mg	7.5 mg	7.5 mg
無水カフェイン	7.5 mg	7.5 mg	7.5 mg
クムライト	18.0 mg	18.0 mg	18.0 mg
乾燥サイコエキス	24.0 mg	12.0 mg	—

2) 試験方法

かぜの諸症状を訴えた成人男女H群67名、L群66

50

* 無水カフェイン

7.5 mg

S群

乾燥サイコエキス

24.0 mg（原生薬と

10 して160.0 mg）

クムライト

18.0 mg

【0020】実施例3

実施例2の処方において乾燥サイコエキス24.0mgの代わりに同12.0mgを用いた処方で実施例2と同様にして、塩酸フェニルプロパノールアミンの安定化のため群分け配合したサイコエキス入りかぜ薬錠剤を得た。

処方：成人1日服用量（9錠中）

A群

アセトアミノフェン 90.0 mg
リン酸ジヒドロコデイン 2.4 mg
マレイン酸クロルフェニラミン 7.5 mg
塩酸フェニルプロパノールアミン 7.5 mg
無水カフェイン 7.5 mg

S群

乾燥サイコエキス

12.0 mg（原生薬と

して80.0 mg）

クムライト

18.0 mg

【0021】実施例4

下記処方に従いサイコエキス配合量を変えた3種のかぜ薬、すなわち、実施例2により製したサイコエキス高用量入りかぜ薬（サイコエキス24.0mg配合）、実施例3で得られたサイコエキス低用量入りかぜ薬（サイコエキス12.0mg配合）及び実施例2に従い但しサイコエキスを配合しないかぜ薬の3種のかぜ薬をかぜ症状を訴える患者を対象にサイコエキス高用量24.0mg配合かぜ薬投与群をH群、低用量12.0mg配合かぜ薬投与群をL群、サイコエキスを配合しない対照かぜ薬投与群をP群としてそれぞれかぜ薬を投与し、二重盲検法によりその効果を比較した。

後に調査した。

3) 結果

1、3、5時間後、2日後、3日後の調査結果をそれぞれ1H、3H、5H、2D、3Dとして〔図7〕～〔図11〕に示した。尚、各グラフは表中の改善率を示したものである。又、表中の()内はそれぞれの症状をもっていた対象患者数を示す。その結果、鼻づまり〔図7〕で3時間後にH群の改善率はP群に対し有意の改善傾向($P < 0.1$)を示した。せき〔図8〕でH群は3時間後に、P群に対し改善傾向($P < 0.1$)を示し、L群は5時間後、2日後にP群に対し有意差が認められた($P < 0.05$)。たん〔図9〕の症状ではH群、L群は5時間後および2、3日後にP群に対し優れた改善効果を示した。また、悪寒〔図10〕で3時間後にH群においてP群に対し改善傾向($P < 0.1$)を示した。発熱〔図11〕では3、5時間後にH群、L群はP群に対し優れた改善効果を示した。以上有意差解析は χ^2 検定で行った。以上の結果より、実施例2及び3で得られたサイコエキス群(S群)と塩酸フェニルプロパノールアミンを含む群(A群)の配合が、殊にかぜ症状の早期の改善に貢献していることが判明した。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1で得られた本発明のサイコ末入りかぜ薬製剤を投与したB群とサイコ末を配合しない対照薬製剤を投与したP群のからだの痛みの症状の改善の結果を示す。

【図2】実施例1で得られた本発明のサイコ末入りかぜ薬製剤を投与したB群とサイコ末を配合しない対照薬製剤を投与したP群の全身倦怠感症状の改善の結果を示す。

【図3】実施例1で得られた本発明のサイコ末入りかぜ薬製剤を投与したB群とサイコ末を配合しない対照薬製剤を投与したP群の発熱症状の改善の結果を示す。

【図4】実施例1で得られた本発明のサイコ末入りかぜ薬製剤を投与したB群とサイコ末を配合しない対照薬製剤を投与したP群ののどの痛み症状の改善の結果を示す。

【図5】実施例1で得られた本発明のサイコ末入りかぜ薬製剤を投与したB群とサイコ末を配合しない対照薬製剤を投与したP群のせき症状の改善の結果を示す。

【図6】実施例1で得られた本発明のサイコ末入りかぜ薬製剤を投与したB群とサイコ末を配合しない対照薬製剤を投与したP群の頭痛症状の改善の結果を示す。

【図7】実施例4の各群の鼻づまり症状の改善の効果を示す。

【図8】実施例4の各群のせき症状の改善の効果を示す。

【図9】実施例4の各群のたんの症状の改善の効果を示す。

【図10】実施例4の各群の悪寒症状の改善の効果を示す。

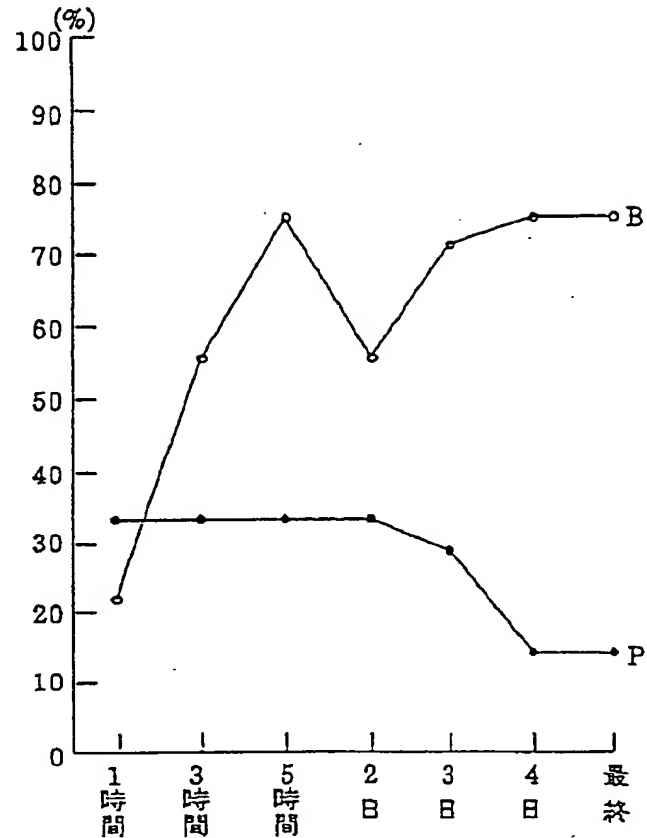
【図11】実施例4の各群の発熱症状の改善の効果を示す。

【符号の説明】

〔図7〕～〔図11〕において、各グラフ中のH、L、PはそれぞれH群、L群、P群の結果であることを示す。〔図7〕、〔図8〕、〔図10〕において、各グラフ中の△はP群に対して傾向差がある($P < 0.1$)ことを、又〔図8〕においてグラフ中の*はP群に対して有意差がある($P < 0.05$)ことをそれぞれ示す。

【図1】

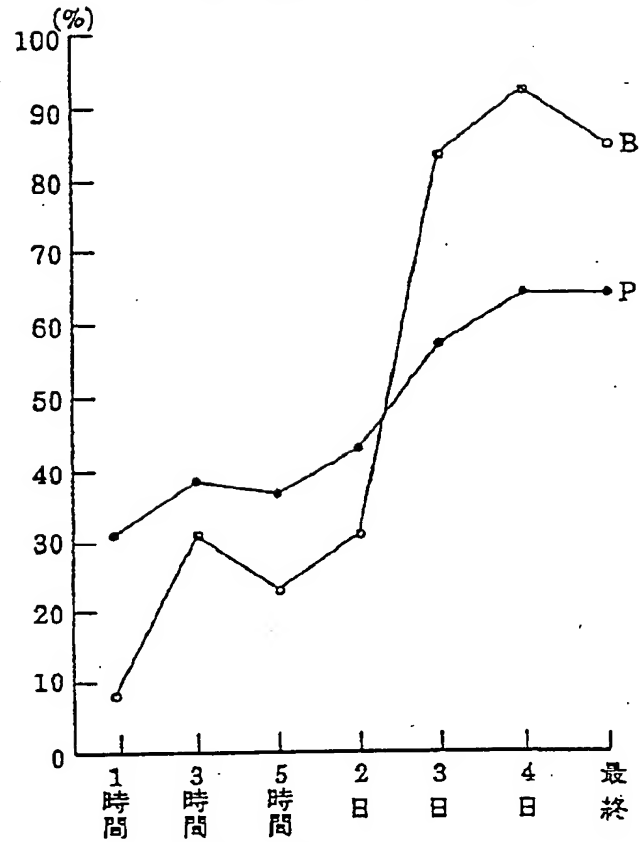
からだの痛み



		1時間	3時間	5時間	2日	3日	4日	最終
改善率	P	33.3	33.3	33.3	33.3	28.6	14.3	14.3
	B	22.2	55.6	75.0	55.6	71.4	75.0	75.0
消失率	P	33.3	33.3	33.3	33.3	28.6	14.3	14.3
	B	11.1	44.4	62.5	44.4	57.1	62.5	62.5
改善/発現	P	2/6	2/6	2/6	3/9	2/7	1/7	1/7
	B	2/9	5/9	6/8	5/9	5/7	6/8	6/8
消失/発現	P	2/6	2/6	2/6	3/9	2/7	1/7	1/7
	B	1/9	4/9	5/8	4/9	4/7	5/8	5/8

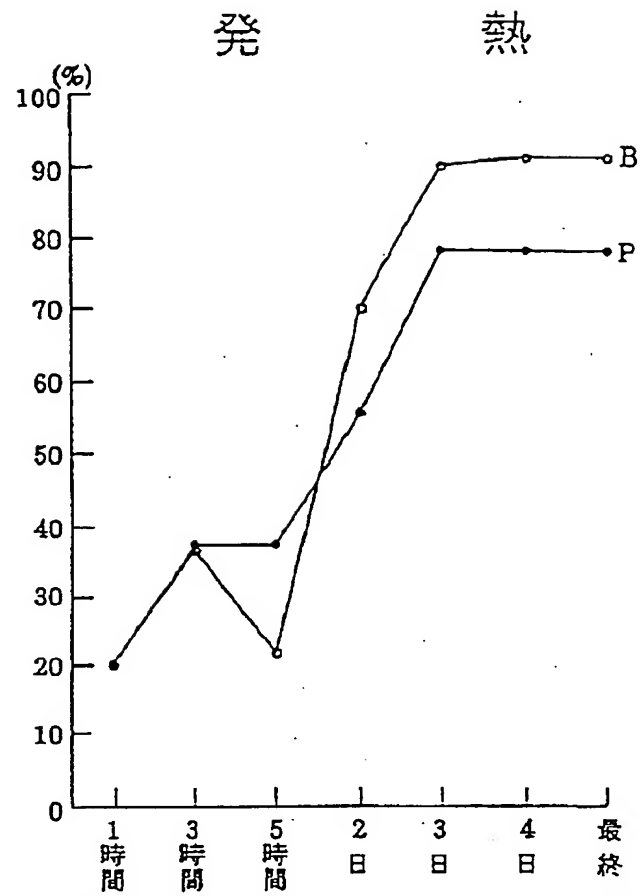
〔図2〕

全身倦怠感



		1時間	3時間	5時間	2日	3日	4日	最終
改善率	P	30.8	38.5	36.4	42.9	57.1	64.3	64.3
	B	8.3	30.8	23.1	30.8	83.3	92.3	84.6
消失率	P	15.4	23.1	18.2	21.4	50.0	50.0	50.0
	B	0	7.7	7.7	15.4	66.7	69.2	69.2
改善/発現	P	4/13	5/13	4/11	6/14	8/14	9/14	9/14
	B	1/12	4/13	3/13	4/13	10/12	12/13	11/13
消失/発現	P	2/13	3/13	2/11	3/14	7/14	7/14	7/14
	B	0/12	1/13	1/13	2/13	8/12	9/13	9/13

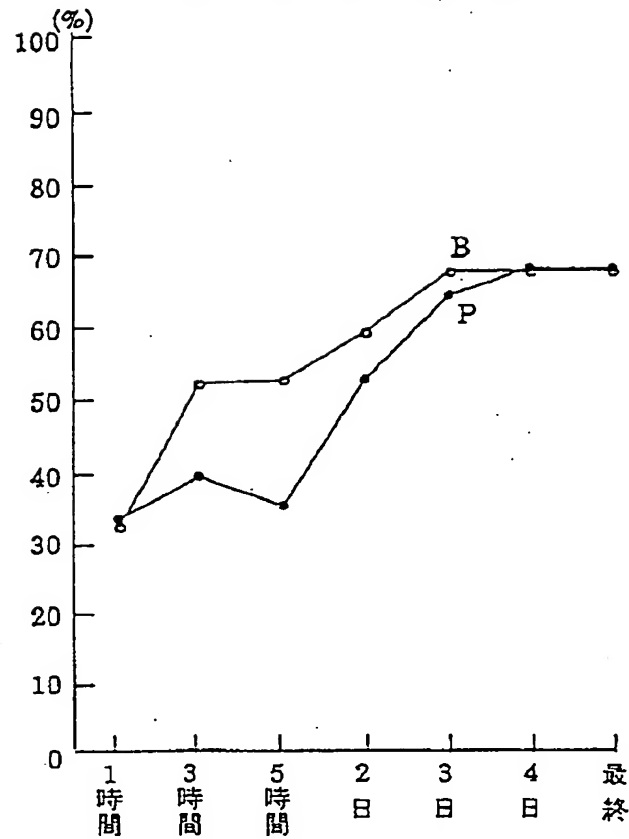
【図3】



		1時間	3時間	5時間	2日	3日	4日	最終
改善率	P	20.0	37.5	37.5	55.6	77.8	77.8	77.8
	B	20.0	36.4	22.2	70.0	90.0	90.9	90.9
消失率	P	20.0	12.5	25.0	55.6	77.8	77.8	77.8
	B	10.0	27.3	11.1	60.0	80.0	81.8	90.9
改善/発現	P	2/10	3/8	3/8	5/9	7/9	7/9	7/9
	B	2/10	4/11	2/9	7/10	9/10	10/11	10/11
消失/発現	P	2/10	1/8	2/8	5/9	7/9	7/9	7/9
	B	1/10	3/11	1/9	6/10	8/10	9/11	10/11

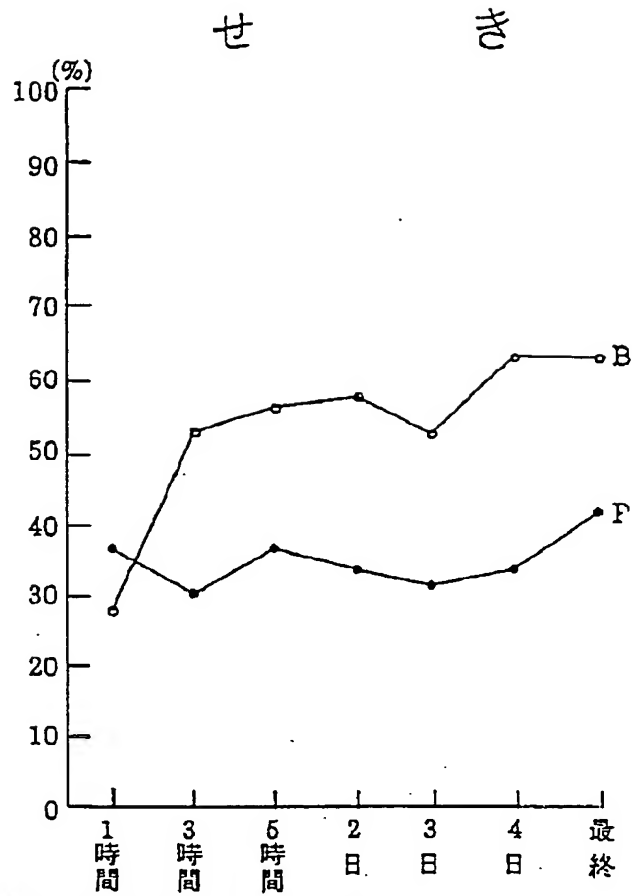
【図4】

のどの痛み



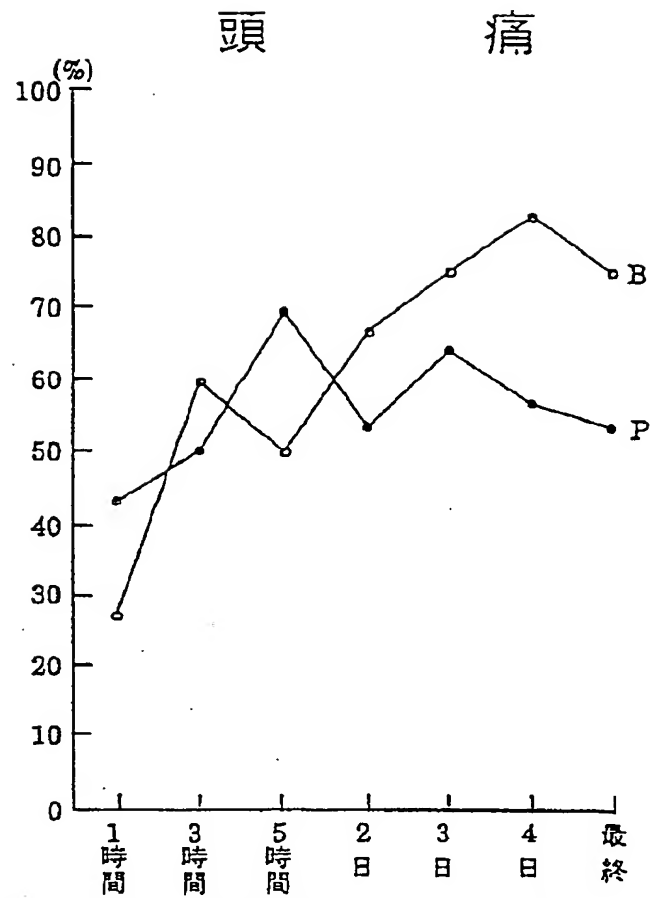
		1時間	3時間	5時間	2日	3日	4日	最終
改善率	P	33.3	38.9	35.3	52.6	65.0	68.4	68.4
	B	31.8	52.4	52.6	59.1	68.2	68.2	68.2
消失率	P	16.7	16.7	11.8	21.1	40.0	47.4	47.4
	B	13.6	23.8	15.8	18.2	36.4	40.9	40.9
改善/消失	P	6/18	7/18	6/17	10/19	13/20	13/19	13/19
	B	7/22	11/21	10/19	13/22	15/22	15/22	15/22
消失/発現	P	3/8	3/18	2/17	4/19	8/20	9/19	9/19
	B	3/22	5/21	3/19	4/22	8/22	9/22	9/22

(図5)



		1時間	3時間	5時間	2日	3日	4日	最終
改善率	P	36.4	30.0	36.4	33.3	30.8	33.3	41.7
	B	27.8	52.9	56.3	57.9	52.6	63.2	63.2
消失率	P	27.3	20.0	27.3	25.0	23.1	33.3	33.3
	B	22.2	47.1	43.8	47.4	36.8	52.6	57.9
改善/発現	P	4/11	3/10	4/11	4/12	4/13	4/12	5/12
	B	5/18	9/17	9/16	11/19	10/19	12/19	12/19
消失/発現	P	3/11	2/10	3/11	3/12	3/13	4/12	4/12
	B	4/18	8/17	7/16	9/19	7/19	10/19	11/19

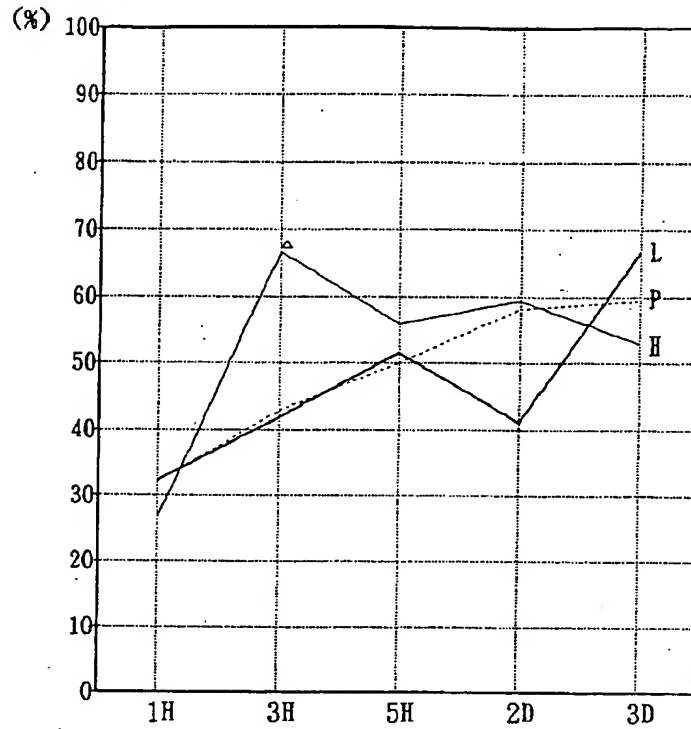
〔圖6〕



		1時間	3時間	5時間	2日	3日	4日	最終
改善率	P	42.9	50.0	69.2	53.3	64.3	57.1	53.3
	B	27.3	60.0	50.0	66.7	75.0	83.3	75.0
消失率	P	35.7	28.6	46.2	40.0	50.0	50.0	46.7
	B	0	60.0	40.0	66.7	75.0	83.3	75.0
改善/消失	P	6/14	7/14	9/13	8/15	9/14	8/14	8/15
	B	3/11	6/10	5/10	8/12	9/12	10/12	9/12
消失/改善	P	5/14	4/14	6/13	6/15	7/14	7/14	7/15
	B	0/11	6/10	4/10	8/12	9/12	10/12	9/12

【図7】

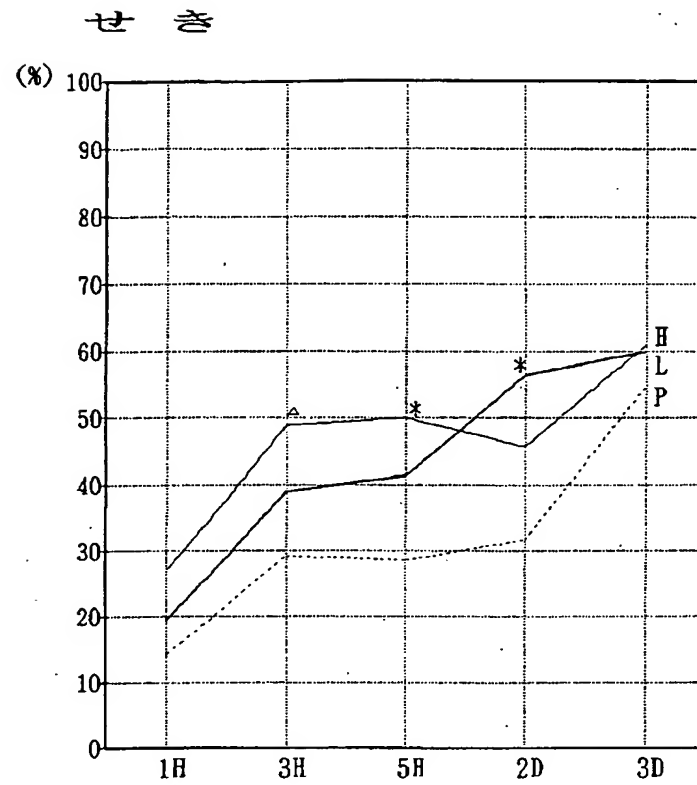
鼻づまり



	1 H	3 H	5 H	2 D	3 D
H	26.7(30)	66.7(30)	55.9(34)	59.4(32)	52.9(34)
L	32.3(31)	41.9(31)	51.6(31)	41.2(34)	66.7(33)
P	32.1(28)	42.9(28)	50.0(28)	58.1(31)	59.4(32)

Δ: P群に対して傾向差あり(P<0.1)

【図8】

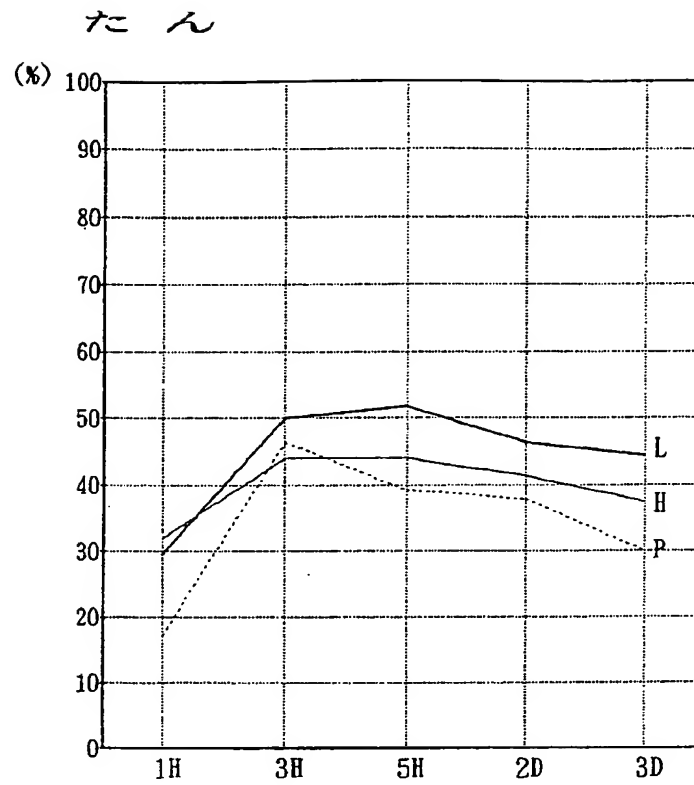


	1 H	3 H	5 H	2 D	3 D
H	27.1(48)	49.0(49)	*50.0(48)	45.7(46)	60.9(46)
L	19.5(41)	39.0(41)	41.5(41)	*56.4(39)	60.0(40)
P	14.3(42)	29.3(41)	28.6(42)	31.7(41)	54.8(42)

Δ: P群に対して傾向差あり($P < 0.1$)

*: P群に対して有意差あり($P < 0.05$)

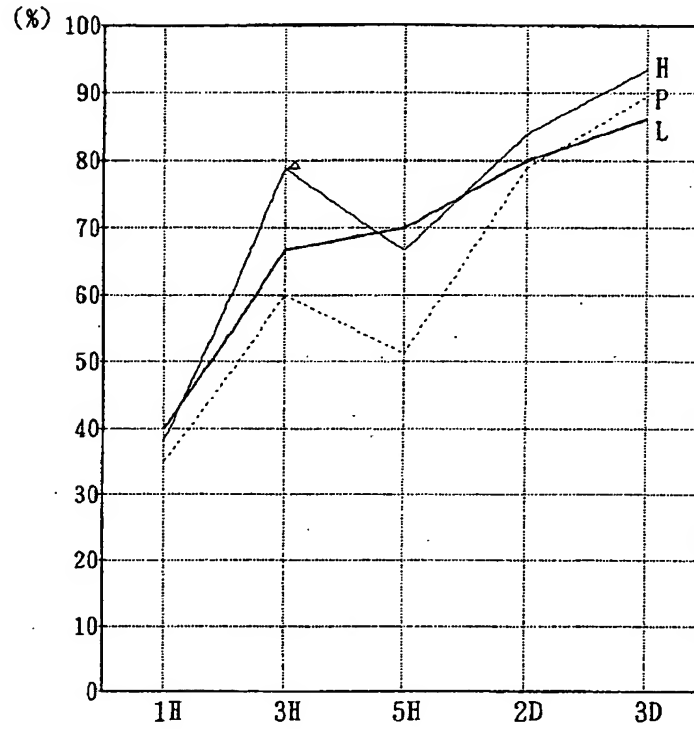
〔図9〕



	1 H	3 H	5 H	2 D	3 D
H	32.0(25)	44.0(25)	44.0(25)	41.4(29)	37.5(32)
L	29.6(27)	50.0(28)	51.9(27)	46.4(28)	44.4(27)
P	17.2(29)	46.4(28)	39.3(28)	37.9(29)	30.0(30)

〔図10〕

悪寒

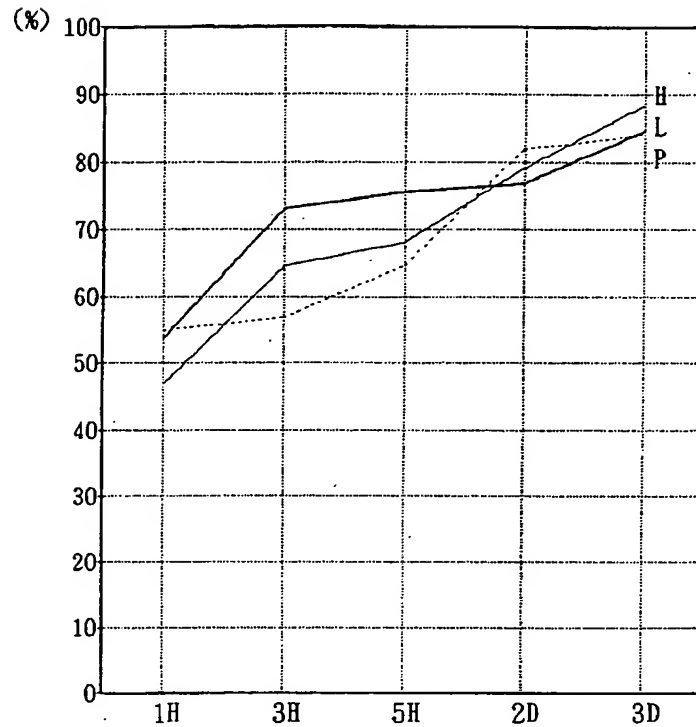


	1 H	3 H	5 H	2 D	3 D
H	38.2(34)	78.8(33)	66.7(33)	83.9(31)	93.5(31)
L	40.0(30)	66.7(30)	70.0(30)	80.0(30)	86.2(29)
P	35.0(40)	60.0(40)	51.3(39)	78.9(38)	89.5(38)

△: P群に対して傾向差あり($P < 0.1$)

【図11】

発熱



	1 H	3 H	5 H	2 D	3 D
H	46.8(47)	64.6(48)	68.1(47)	79.1(43)	88.4(43)
L	53.7(41)	73.2(41)	75.6(41)	76.9(39)	84.6(39)
P	54.9(51)	56.9(51)	64.7(51)	82.0(50)	84.0(50)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 61 K 45/00

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A A H	8415-4C
A A U	8415-4C
A B E	8415-4C
A C F	8415-4C
A C G	8415-4C
A C H	8415-4C
A E M	8415-4C

//(A 61 K 35/78
45:00)